

Первый таргетный препарат соторасиб для лечения пациентов с НМРЛ с мутацией KRAS G12C введен в гражданский оборот

Гладков Олег Александрович

Директор клиники «ЭВИМЕД», Заслуженный врач РФ, член правления RUSSCO, главный редактор, автор и председатель рабочей группы по разработке Практических рекомендаций RUSSCO, член правления RUSSCO, профессор, доктор медицинских наук, Челябинск

В июле 2023 года в России был зарегистрирован Лумикрас® – первый таргетный препарат, вызывающий специфическое необратимое ингибирование экспрессии гена KRAS с мутацией G12C, применение которого может улучшить результаты лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [1]. На настоящий момент препарат введен в гражданский оборот и доступен для пациентов в России.

Рак легкого стоит на первом месте в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России в 2022 году (15,5%) и на третьем месте (9,2%) в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у обоих полов [2]. Терапия пациентов с распространенным НМРЛ остается сложнейшей задачей. При прогрессирующем НМРЛ с неселектированными молекулярными биомаркерами показатели общей выживаемости остаются на низком уровне. Получение терапии второй линии позволяет добиться медианы выживаемости без прогрессирования около 2-5 месяцев [3].

Несмотря на открытие роли KRAS в развитии злокачественных новообразований почти 4 десятилетия назад, только недавно одобрена терапия, блокирующая мутированный белок KRAS.

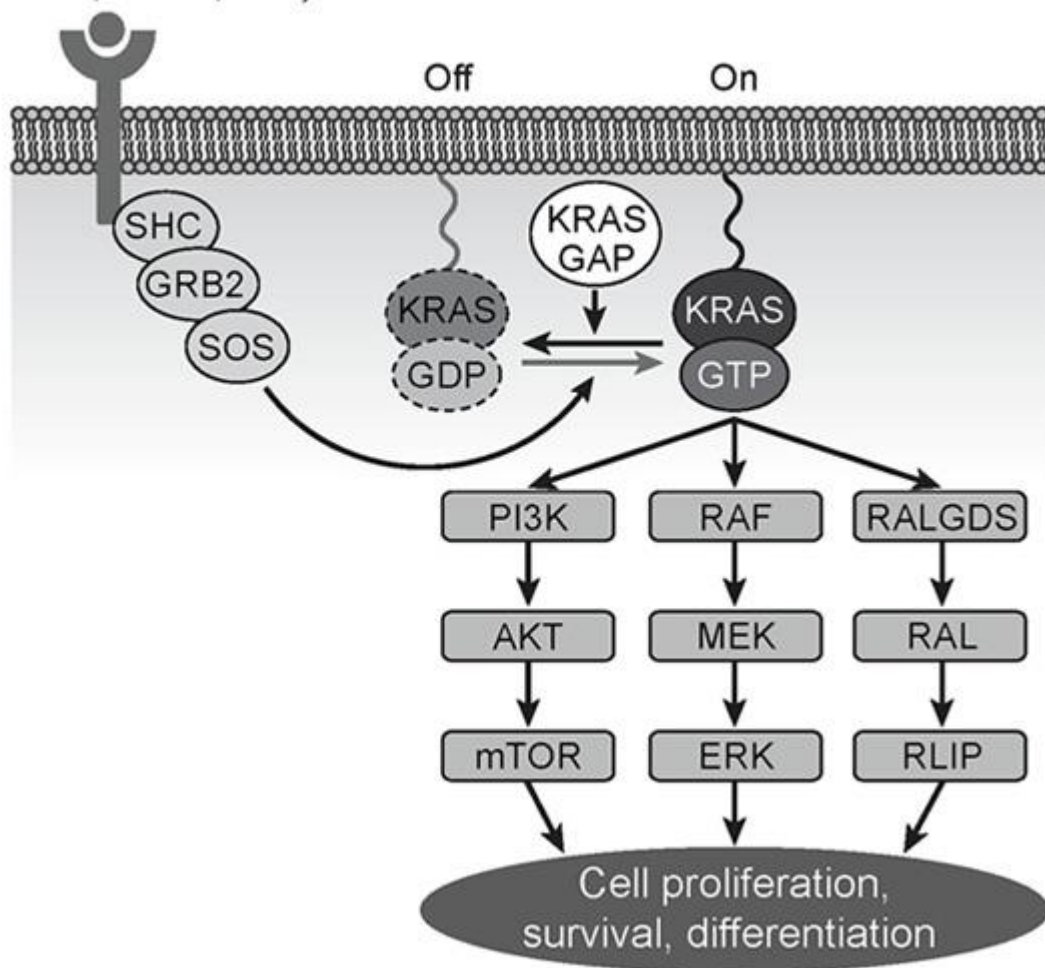
KRAS является наиболее часто мутирующим онкогеном в западной популяции пациентов с распространенным НМРЛ, частота встречаемости составляет ≈30% при аденокарциномах легкого. У пациентов в азиатских странах мутации KRAS встречаются в 5-12% случаев. Мутации в других генах семейства RAS при НМРЛ встречаются гораздо реже, частота мутаций составляет ≈1% для NRAS и <1% для HRAS. Более 80% точечных мутаций KRAS локализируются в 12 кодоне, расположенном вблизи нуклеотидсвязывающего участка KRAS и рядом с переключателями эффекторных белков. Мутации KRAS в кодоне 12 включают часто встречающиеся мутации, приводящие к замене глицина на цистеин (р. G12C) или замене глицина на валин (р. G12V). Мутация KRAS G12C обнаруживается приблизительно в 13% случаев НМРЛ в западных странах [4] и у приблизительно 5% пациентов в азиатских странах [5]. В ходе тестирования 935 пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ из различных медицинских центров России в рамках действующих научных программ были получены следующие данные: у 160 пациентов (17,1%) была выявлена мутация в гена KRAS, из них у 96 (10,3%) определена мутация KRAS G12C, что позволяет сделать выводы о частоте встречаемости данной мутации в российской популяции [6].

Мутация KRAS G12C встречается наиболее часто. Другие мутации в 12 кодоне KRAS включают KRAS G12D, G12A, KRAS G12S, KRAS G12R и KRAS G12F. Хотя и менее распространенные, дополнительные мутации KRAS при НМРЛ также были идентифицированы в кодоне 13 (KRAS G13C) и кодоне 61 (KRAS Q61H). Замена глицина в кодоне 12 любой аминокислотой, кроме пролина, создает пространственные препятствия, которые предотвращают связывание GAPs с KRAS и приводят к снижению скорости превращения из KRAS-GTP в KRAS-GDP. Таким образом, KRAS поддерживается в конститутивно активном состоянии, связанном с GTP.

Воздействие канцерогенных полициклических ароматических углеводородов, содержащихся в сигаретном дыме, по-видимому, способствует замене G>T и образованию KRAS G12C, который чаще встречается у курильщиков. Напротив, было показано, что замена G>A, которая приводит к образованию белка KRAS G12D, чаще встречается у тех, кто никогда не курил. Действительно, реальные данные свидетельствуют о значительно более высокой распространенности KRAS G12C у курильщиков по сравнению с некурящими в разных регионах (97,1-98,6% против 1,4-3,1% в США, 87,0-97,5% против 2,5-3,4% в Европе и 64,0-86,8% против 8,2-36,0% в Азии) [7].

Открытие небольшого кармана (P2) в KRAS G12C Остромом и соавторами в 2013 году впоследствии проложило путь к разработке малых молекул, непосредственно ингибирующих KRAS G12C. Структурный анализ KRAS дикого и мутантного типа привел к открытию, что остаток цистеина гена с KRAS G12C находится рядом с карманом P2, присутствующим только в неактивном состоянии KRAS-GDP. Этот остаток цистеина 12 также имеет уникальную боковую цепь с серной группой, которая позволила использовать ее для образования необратимых ковалентных связей с низкомолекулярными ингибиторами, таким образом, удерживая KRAS G12C в неактивном состоянии KRAS-GDP, блокируя передачу сигналов онкогенными клетками.

**Receptor tyrosine kinase
(e.g., EGFR, ROS1, ALK)**



К низкомолекулярным ингибиторам относятся селективные по KRAS G12C ингибиторы соторасиб (AMG 510) и адаграсиб (MRTX849), которые в настоящее время одобрены для клинического применения, и другие ингибиторы, такие как GDC-6036, JDQ443 и JNJ-74699157 (ARS-3248), которые находятся в стадии разработки, доклинического и начального клинического исследований. Для выявления пациентов с мутацией KRAS G12C доступны различные биомаркерные тесты, в том числе полимеразная цепная реакция (ПЦР) и секвенирование нового поколения (NGS). Молекулярно-генетическое тестирование для определения специфичных мутаций в гене KRAS включено в ведущие международные клинические рекомендации и проводится всем пациентам с аденокарциномой, наряду с мутациями в гене EGFR. В России МГИ гена KRAS у пациентов с НМПЛ рекомендовано практическими рекомендациями Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), но рутинно не проводится [8].

Согласно реальным данным о НМРЛ, 22,5-37,0% случаев НМРЛ с мутацией KRAS G12C связаны с высокой мутационной нагрузкой в опухоли (TMB; ≥ 10 мутаций на мегабазу), а 7,5-8,8% – со средней (< 10 мутаций на мегабазу) [7]. Кроме того, в недавнем исследовании сообщалось о более высоком уровне TMB у пациентов с мутацией KRAS G12C при НМРЛ, чем у пациентов с другими мутациями в гене KRAS (медиана 8,8 мутаций/Мб против 7,0 мутаций/Мб, $P=0,006$) [9]. Было обнаружено, что мутации KRAS, как правило, являются взаимоисключающими по отношению к другим таргетным мутациям, таким как EGFR и ALK, ко-мутации в генах пути RTK/MAPK наблюдаются нечасто. Ко-мутации в ключевых генах-супрессорах опухолей, включая STK11, KEAP1, TP53, SMARCA4 и CDKN2A/CDKN2B, распространены в KRAS-мутантном НМРЛ и определяют подгруппы заболеваний с различной биологией, иммунным контекстом и чувствительностью к терапии. Реальные регистрационные данные для KRAS G12C-мутантного НМРЛ демонстрируют сопутствующие мутации STK11 в 10,3-28,0% случаев. Сопутствующие мутации KEAP1 встречаются в 6,3-23,0% случаев, а сопутствующие мутации TP53 – в 17,8-50,0% случаев. Обширный клинико-геномный анализ 424 пациентов, получавших лечение соторасибом или адаграсибом, выявил преобладающие сопутствующие мутации в KEAP1, SMARCA4 и CDKN2A как независимые факторы, определяющие худшие клинические исходы при монотерапии ингибиторами KRAS G12C при НМРЛ с данной мутацией. У пациентов с сопутствующими мутациями KRAS/TP53, как было показано, наблюдалась повышенная чувствительность к ингибиторам иммунных контрольных точек. Высокое бремя опухолевых мутаций может быть вызвано воздействием сигаретного дыма и в некоторых исследованиях было связано с большей частотой ответа на иммунотерапию при НМРЛ [7].

Долгосрочные результаты лечения соторасибом и молекулярные корреляты его эффективности у пациентов с немелкоклеточным раком легкого с мутацией KRAS G12C, ранее получавших лечение, представлены в виде анализа данных, полученных в течение 2-летнего периода последующего наблюдения в исследовании CodeBreak 100.

В данном многоцентровом одногрупповом открытом исследовании фазы I/II принимали участие 174 пациента с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией KRAS G12C, у которых на фоне предшествующей терапии было отмечено прогрессирование заболевания. Пациенты ($n=174$) получали соторасиб в дозе 960 мг один раз в сутки. Первичными конечными точками в фазе I являлись безопасность и переносимость, а в фазе II – частота объективного ответа (ЧОО). При получении соторасиба ЧОО составила 41%, медиана продолжительности ответа – 12,3 месяца, выживаемость без прогрессирования (ВБП) – 6,3 месяца, общая выживаемость (ОВ) – 12,5 месяца, и частота ОВ в течение 2 лет – 33%. Долгосрочная клиническая польза (ВБП ≥ 12 месяцев) наблюдалась у 40 (23%) пациентов с различными показателями экспрессии PD-L1 и у некоторых пациентов с соматическими мутациями STK11 и (или) KEAP1. Однако, по результатам исследований других методов лечения, в целом мутация KEAP1 обуславливает неблагоприятный прогноз. Более благоприятные показатели клинической пользы соторасиба были отмечены у пациентов с более низкими показателями циркулирующей опухолевой ДНК на исходном уровне. Соторасиб характеризовался хорошей переносимостью при незначительном количестве случаев отсроченной токсичности, ни один из которых не потребовал отмены препарата. Полученные результаты подтверждают долгосрочную пользу соторасиба, в том числе в подгруппах пациентов с неблагоприятным прогнозом [3].

Рандомизированное открытое исследование 3-й фазы CodeBreak 200 – соторасиб в сравнении с доцетакселом – проходило в 148 исследовательских центрах 22 стран и включало пациентов в возрасте не менее 18 лет с распространенным НМРЛ с мутацией KRAS G12C, у которых отмечалось прогрессирование после предшествующей химиотерапии препаратами на основе платины и ингибитором PD-1 или PD-L1. В период с 4 июня 2020 г. по 26 апреля 2021 г. 345 пациентов были рандомизированы для получения соторасиба ($n=171$ [50%]) или доцетаксела ($n=174$ [50%]). 169 (99%) пациентов в группе соторасиба и 151 (87%) в группе доцетаксела получили по крайней мере одну дозу препарата. После последующего наблюдения с медианной продолжительностью 17,7 месяца (МКИ 16,4-20,1) исследование достигло первичного конечного показателя – статистически значимого увеличения выживаемости без прогрессирования при применении соторасиба по сравнению с доцетакселом (медиана выживаемости без прогрессирования 5,6 месяца [95% ДИ 4,3-7,8] в сравнении с 4,5 месяца [3,0-5,7]; отношение рисков 0,66 [0,51-0,86]; $p=0,0017$). Соторасиб хорошо переносился, с меньшим количеством нежелательных явлений степени тяжести 3 или более ($n=56$ [33%] в сравнении с $n=61$ [40%]) и серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением, по сравнению с доцетакселом ($n=18$ [11%] в сравнении с $n=34$ [23%]). При применении соторасиба наиболее распространенными нежелательными явлениями, связанными с лечением, степени тяжести 3 или хуже были диарея ($n=20$ [12%]), повышение уровня

аланинаминотрансферазы (n=13 [8%]) и повышение уровня аспартатаминотрансферазы (n=9 [5%]). При применении доцетаксела наиболее распространенными нежелательными явлениями, связанными с лечением, 3 степени тяжести или более были нейтропения (n=13 [9%]), утомляемость (n=9 [6%]) и фебрильная нейтропения (n=8 [5%]).

Были обнаружены различия в результатах эффективности между исследованиями CodeBreaK 200 3-й фазы и CodeBreaK 100 2-й фазы. Медиана выживаемости без прогрессирования (5,6 месяца в сравнении с 6,8 месяца), общей выживаемости (10,6 месяца в сравнении с 12,5 месяца) и общей частоты ответов (28,1% против 37,4%) была немного ниже в исследовании CodeBreaK 200 по сравнению с исследованием CodeBreaK 100. Такая вариабельность типична, когда исследование расширяется в последующей фазе и включает в себя больше международных центров, представляющих различные системы здравоохранения. Кроме того, имелись заметные различия в исследуемых популяциях. Во-первых, в исследовании CodeBreaK 200 были включены пациенты преимущественно из Европы (73%) по сравнению с жителями Северной Америки (69%) в исследовании CodeBreaK 100. Во-вторых, метастазы в головной мозг на исходном уровне были более распространены в исследовании CodeBreaK 200, чем в исследовании CodeBreaK 100 (34% в сравнении с 23%). В исследовании CodeBreaK 200 большая доля пациентов получала как предшествующую химиотерапию препаратами на основе платины, так и иммунотерапию, по сравнению с исследованием CodeBreaK 100 (98% в сравнении с 83%). Эти различия в популяциях пациентов, а также разница в количестве центров, где проводилось включение пациентов, вероятно, объясняют различия в результатах эффективности между этими исследованиями [10].

В настоящий момент компания Амджен продолжает программу клинических исследований эффективности соторасиба, в том числе для получения достоверного преимущества по показателю ОВ у пациентов с НМРЛ.

Данные исследования эффективности соторасиба I/II фазы послужили поводом для ускоренного одобрения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в мае 2021 года, и в январе 2022 года Европейская комиссия выдала условное регистрационное удостоверение препарату LUMYKRAS® для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ, ассоциированным с мутацией KRAS G12C, у которых отмечено прогрессирование после ≥1 курса системной терапии, проведенной ранее. По данному показанию соторасиб зарегистрирован в более чем 52 странах мира и рекомендован к применению международными руководствами NCCN (National Comprehensive Cancer Network) и ESMO (European Society of Medical Oncology).

В РФ соторасиб одобрен к применению в июле 2023 года под торговым наименованием Лумикрас® в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с распространенным НМРЛ с мутацией KRAS G12C при прогрессировании после, как минимум, одной предшествующей линии системной терапии [1] и включен в Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого Российского общества клинической онкологии [8].

Соторасиб обладает благоприятным профилем безопасности. Пероральный режим дозирования препарата (960 мг 1 раз в день) не требует госпитализации и обеспечивает удобство, гибкость и автономию пациента, а также позволяет избежать осложнений, связанных с канюляцией. Таким образом, у российских пациентов с НМРЛ и мутацией KRAS G12C появилась возможность на получение эффективной таргетной терапии для улучшения продолжительности и качества жизни.

Список литературы:

1. Лумикрас, общая характеристика лекарственного препарата. РУ ЛП-№(002763)-(РГ-РУ).
2. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна [и др.]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2023. Илл. 275 с.
3. Grace K. Dy, et al. Long-Term Outcomes and Molecular Correlates of Sotorasib Efficacy in Patients With Pretreated KRAS G12C-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: 2-Year Analysis of CodeBreaK 100. JCO. 2023; 41 (18): 3311-3317. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02524>.

4. Biernacka A, et al. The potential utility of re-mining results of somatic mutation testing: KRAS status in lung adenocarcinoma. *Cancer Genet.* 2016 May; 209(5): 195-8. doi: 10.1016/j.cancergen.2016.03.001. Epub 2016 Mar 18. PMID: 27068338; PMCID: PMC5506544.
5. Liu Y, et al. The Prevalence and Concurrent Pathogenic Mutations of KRASG12C in Northeast Chinese Non-small-cell Lung Cancer Patients. *Cancer Manag Res.* 2021 Mar 15; 13: 2447-2454. doi: 10.2147/CMAR.S282617. PMID: 33758543; PMCID: PMC7979353.
6. Лактионов К.К., Саранцева К.А., Нелюбина Л.А., Гамаюнов С.В., Колесникова Е.А., Гордиев М.Г. KRAS-мутированный немелкоклеточный рак легкого: новые стратегии терапии. *Сибирский онкологический журнал.* 2024; 23(2): 72-81. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-72-81.
7. Tony Kiat Hon Lim, et al. KRAS G12C in advanced NSCLC: Prevalence, co-mutations, and testing. *Lung Cancer.* 2023 Oct; 184: 107293. Published online: July 12, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2023.107293>.
8. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Демидова И.А., Деньгина Н.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли. 2023; том 13, #3s2, стр.42-65. www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2023/2023-02.pdf.
9. Arbour, H. Rizvi, A.J. Plodkowski, M.D. Hellmann, A. Knezevic, G. Heller, H.A. Yu, M. Ladanyi, M.G. Kris, M.E. Arcila, C.M. Rudin, P. Lito, G.J. Riely, Treatment outcomes and clinical characteristics of patients with KRAS-G12C-mutant non-small cell lung cancer, *Clin. Cancer Res.* 2021; 27: 2209-2215.
10. Adrianus Johannes de Langen, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2023; 401: 733-746. Published Online: February 7, 2023. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00221-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00221-0).
11. Canon J, Rex K, Saiki AY, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature.* 2019; 575: 217-223. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1694-1>.
12. <https://biomolecula.ru/articles/ingibitory-ras-v-poiskakh-graalia-targetnoi-terapii#source-20>.

При поддержке компании Амджен